

**PCT** ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL  
Oficina Internacional  
**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**



<p>(51) Clasificación Internacional de Patentes <sup>6</sup> : <b>C07D 471/04, 487/04, A61K 31/53 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00) (C07D 487/04, 235:00, 253:00) (C07D 487/04, 235:00, 241:00)</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Número de publicación internacional: <b>WO 00/08024</b></p> <p>(43) Fecha de publicación internacional: 17 de Febrero de 2000 (17.02.00)</p>
<p>(21) Solicitud internacional: <b>PCT/ES99/00235</b></p> <p>(22) Fecha de la presentación internacional: 23 de Julio de 1999 (23.07.99)</p> <p>(30) Datos relativos a la prioridad: P 9801652 3 de Agosto de 1998 (03.08.98) ES</p> <p>(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A. [ES/ES]; Calle Gall, 30-36, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES).</p> <p>(72) Inventores; e</p> <p>(75) Inventores/solicitantes (sólo US): FARRERONS GALLEMI, Carles [ES/ES]; Urbanizació Can Figueras, 112, E-08319 Canyamars (ES). MIQUEL BONO, Ignacio-José [ES/ES]; Calle Buenos Aires, 12-14, E-08902 L'Hospitalet de Llob- regat (ES). FERNANDEZ SERRAT, Ana Maria [ES/ES]; Calle Provenza, 420, E-08025 Barcelona (ES). MONSER- RAT VIDAL, Carlos [ES/ES]; Calle Calabria, 257, E-08029 Barcelona (ES). LAGUNAS ARNAL, Carmen [ES/ES]; Pasaje Llopis, 1-3, E-08903 L'Hospitalet de Llobregat (ES). GIMENEZ GUASCH, Ferran [ES/ES]; Calle La Poble de Llilet, 3, E-08028 Barcelona (ES). FERNANDEZ GAR-</p>		<p>CIA, Andrés [ES/ES]; Calle Josep Irla i Bosch, 6, E-08034 Barcelona (ES).</p> <p>(74) Mandatario: FERREGÜELA COLON, Eduardo; Calle Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).</p> <p>(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publicada</b> <i>Con informe de búsqueda internacional. Antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben modificaciones.</i></p>
<p>(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZO[1,2a]AZINES AS SELECTIVE INHIBITORS OF COX-2</p> <p>(54) Título: IMIDAZO[1,2a]AZINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2</p>		
<p style="text-align: right;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to new products of formula (I) wherein A and B are selected amongst N and CH, with the condition that when A is N, B is N; R<sup>1</sup> is selected amongst CH<sub>3</sub> and NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are selected amongst H, CH<sub>3</sub>, Br, Cl, COCH<sub>3</sub> and OCH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup>, which are similar or different, are selected in the group comprised of H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alkyl, trifluoromethyl, (C1-C3)-alkoxyl and trifluoromethoxyl. The products of formula (I) are prepared by condensation between a substituted aminoazine and a substituted 2-bromo-2-(4-R<sup>1</sup>-sulfonylphenyl)-1-phenyltanone in a polar solvent. These new compounds have an activity which inhibits COX-2, with high selectivity in relation to COX-1. They are useful for the treatment of inflammation and/or diseases mediated by cyclo-oxygenases, with the additional advantage that they have a reduced ulcerogenic potential.</p>		

(57) Resumen

La presente invención hace referencia a nuevos productos de fórmula (I), donde A y B se seleccionan entre N y CH, con la condición de que cuando A es N, B es N; R<sup>1</sup> se selecciona entre CH<sub>3</sub> y NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan entre H, CH<sub>3</sub>, Br, Cl, COCH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>; y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, iguales o distintos entre sí, se seleccionan entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo. Los productos de fórmula (I) se preparan por condensación entre una aminoazina sustituida y una 2-bromo-2-(4-R<sup>1</sup>-sulfonilfenil)-feniletanona sustituida, en un disolvente polar. Estos nuevos compuestos presentan una actividad inhibidora de la COX-2, con elevada selectividad frente a la COX-1. Son útiles para el tratamiento de la inflamación y/o de las enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas, con la ventaja adicional de poseer un potencial ulcerogénico reducido.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiján	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		
CM	Camerún		Democrática de Corea	PL	Polonia		
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

Imidazo[1,2a]azinas sustituidas como inhibidores selectivos de la COX-2

La presente invención se refiere a nuevos productos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la COX-2, a procedimientos de preparación de los mismos, y a su utilización en profilaxis y terapéutica.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10

Tradicionalmente el principal punto de acción de los fármacos no esteroideos con actividad antiinflamatoria ha sido la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina  $H_2$ , que es posteriormente transformada en otras prostaglandinas, prostaciclina o tromboxano. Recientemente se ha demostrado la existencia de dos ciclooxigenasas, denominadas COX-1 y COX-2, que presentan importantes diferencias funcionales, aunque son homólogas en un 60% de su estructura.

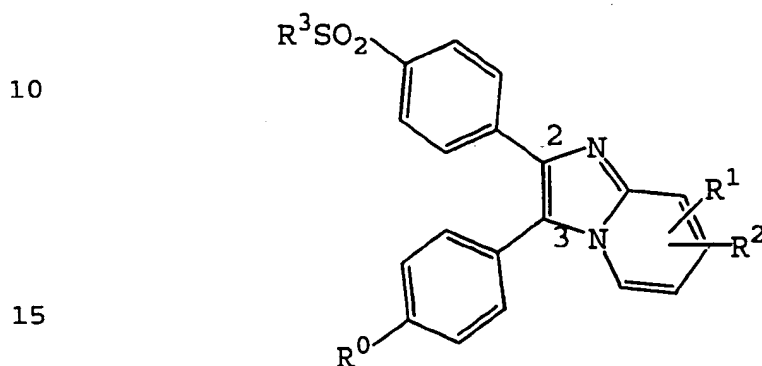
La COX-1 es una enzima constitutiva encontrada en la mayoría de los tejidos y actualmente considerada responsable del mantenimiento de muchas funciones fisiológicas. Sintetiza prostanoides en respuesta a la estimulación producida por hormonas circulantes que regulan los procesos celulares fisiológicos ( $TxA_2$  en plaquetas,  $PGI_2$  en el endotelio,  $PGE_2$  en riñón y en la mucosa intestinal, etc). Estas hormonas son críticas para el mantenimiento de la homeostasis vascular y las funciones gástrica y renal.

Muy recientemente, se ha secuenciado, caracterizado y clonado el gen de una segunda forma de ciclooxigenasa

inducible (COX-2). Así pues, la COX-2 es una enzima inducible, indetectable en la mayoría de los tejidos en condiciones normales, pero cuya expresión se incrementa significativamente durante procesos de inflamación. Se ha demostrado que tiene lugar la inducción de COX-2 en fibroblastos, macrófagos, células del epitelio intestinal y bronquial, por la exposición a agentes proinflamatorios como endotoxinas, citoquinas y factores de crecimiento. La expresión de COX-2 se ha observado asimismo en diversos modelos animales de inflamación aguda o crónica.

El descubrimiento de la isoenzima inducible COX-2, diferente de la enzima constitutiva COX-1, ha renovado el interés en el desarrollo de nuevos productos antiinflamatorios no esteroideos para la terapia de la inflamación, sobre la base de que la acción beneficiosa de tales productos se deberá a su actividad sobre la COX-2, mientras que los efectos secundarios asociados se deberán a su actividad sobre la COX-1. Es deseable, pues, disponer de nuevos productos farmacéuticos antiinflamatorios con inhibición selectiva de la COX-2 frente a la COX-1. Estos supuestos fármacos, con actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica similar a la de los antiinflamatorios no esteroideos convencionales, podrían tener efectos anticancerígenos, pero con notable disminución de los efectos secundarios no deseados. En este sentido sería de esperar una baja toxicidad gastrointestinal, una baja probabilidad de efectos secundarios de tipo renal y una marcada disminución de la probabilidad de producir hemorragias internas.

La solicitud de patente WO 96/31509 describe inhibidores selectivos de la COX-2 que son imidazo[1,2a]piridinas sustituidas por grupos 4-sulfonilfenilo en la posición 2 del sistema heterocíclico, de acuerdo con la siguiente fórmula general:



Sin embargo, antes de la presente invención nunca se habían descrito químicamente las imidazo[1,2a]azinas objeto de la presente invención, que están todas ellas sustituidas por grupos 4-sulfonilfenilo en la posición 3 del sistema heterocíclico, y no en la posición 2, y cuya notable inhibición selectiva de la COX-2 resultaba impredecible.

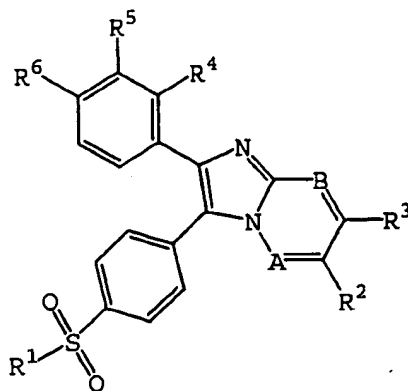
#### EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona las nuevas imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I), y sus sales de adición de ácido y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: A y B son CH o N, con la condición de que cuando A es N, B es necesariamente N; R¹ es CH₃ o NH₂, preferiblemente CH₃; R² y R³ son H, Cl, Br, CH₃, OCH₃ o COCH₃,

preferiblemente H; y  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  iguales o distintos entre sí, se seleccionan entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo. Preferiblemente,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan entre el grupo formado por H, metilo, isopropilo, F, Cl, metoxilo y etoxilo. Resultan preferidos los compuestos (I) donde A es CH y B es N.

10

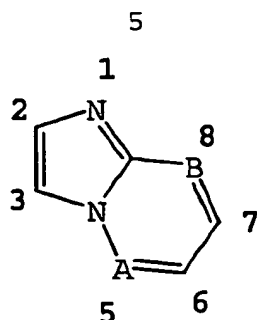
15



(I)

20 Cuando A es CH y B es N, las imidazo[1,2a]azinas de fórmula (I) se llaman imidazo[1,2a]pirimidinas, y los ejemplos concretos se denotan aquí mediante una letra (Ia, Ib,...). Cuando A es N y B es N, las imidazo[1,2a]azinas de fórmula (I) se llaman  
25 imidazo[1,2a][1,2,4]triazinas, y los ejemplos concretos se denotan aquí mediante dos letras (Iaa, Ibb,...). Cuando A es CH y B es CH, las imidazo[1,2a]azinas de fórmula (I) se llaman imidazo[1,2a]piridinas, y los ejemplos concretos se  
30 denotan aquí mediante tres letras (Iaaa, Ibbb,...). Para la sustitución en todos estos sistemas de anillo, se usa aquí la numeración adjunta, que es análoga a la utilizada en WO 96/31509 para compuestos estructuralmente próximos.

35



Resultan especialmente preferidos los siguientes productos concretos, englobados en la fórmula general (I), de los que se adjunta su nombre, y los desplazamientos químicos observados en sus correspondientes espectros de resonancia magnético nuclear de protón.

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en RMN se expresan en partes por millón (ppm) respecto de TMS, y se han determinado a 300 MHz en el disolvente indicado.

Se han utilizado las siguientes abreviaciones: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; dd, doblete de dobletes; td, triplete de dobletes; sc, señal compleja.

En el presente documento se describe también la preparación química de algunos de estos compuestos:

(Ia) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,17(s,3H), 6,92(dd,1H), 7,32-7,34(sc,3H), 7,65-7,71(sc,4H), 8,10(d,2H), 8,36(dd,1H), 8,62(dd,1H).

(Ib) 2-(4-metilfenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,35(s,3H), 3,17(s,3H), 6,91(sc,1H), 7,14(d,2H), 7,56(d,2H), 7,69(d,2H), 8,10(d,2H), 8,35(d,1H), 8,60(d,1H).

(Ic) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$

3,18(s,3H), 6,93(dd,1H), 7,00-7,06(sc,2H), 7,63-7,70(sc,4H), 8,10(d,2H), 8,34(dd,1H), 8,63(dd,1H).

(Id) 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
5 imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ  
3,31(s,3H), 7,09(dd,1H), 7,43(d,2H), 7,58(d,2H),  
7,81(d,2H), 8,11(d,2H), 8,61-8,66(sc,2H).

(Ie) 2-(4-bromofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
10 imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz): δ  
3,18(s,3H), 6,97(dd,1H), 7,46(d,2H), 7,54(d,2H),  
7,69(d,2H), 8,12(d,2H), 8,33(d,1H), 8,63(d,1H).

(If) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
15 imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz): δ  
3,17(s,3H), 3,82(s,3H), 6,88(sc,3H), 7,60(d,2H),  
7,70(d,2H), 8,10(d,2H), 8,35(d,1H), 8,58(d,1H).

(Ig) 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo  
20 [1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz): δ  
1,42(t,3H), 3,17(s,3H), 3,95-4,14(sc,2H), 6,83-  
7,00(sc,3H), 7,60(d,2H), 7,69(d,2H), 8,10(d,2H),  
8,33(dd,1H), 8,59(dd,1H).

(Ih) 2-(3,4-dimetilfenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
25 imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz): δ  
2,24(s,3H), 2,26(s,3H), 3,17(s,3H), 6,91(sc,1H),  
7,03(d,1H), 7,21(d,1H), 7,64(s,1H), 7,70(d,2H),  
8,10(d,2H), 8,35(d,1H), 8,61(s,1H).

30

(Ii) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonil  
fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> 300  
MHz): δ 2,18(s,3H), 3,16(s,3H), 3,83(s,3H),  
6,72(d,1H), 6,89(dd,1H), 7,31(dd,1H), 7,60(s,1H),  
35 7,70(d,2H), 8,09(d,2H), 8,35(dd,1H), 8,58(dd,1H).



(Ij) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonil  
fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300  
MHz): δ 3,19(s,3H), 3,90(s,3H), 6,88-6,93(sc,2H),  
7,37-7,46(sc,2H), 7,71(d,2H), 8,13(d,2H),  
5 8,32(dd,2H), 8,61(dd,1H).

(Ik) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonil  
fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz):  
δ 3,31(s,3H), 3,85(s,3H), 7,06(dd,1H), 7,13(d,1H),  
10 7,41(dd,1H), 7,68(d,1H), 7,83(d,2H), 8,12(d,2H),  
8,57-8,62(sc,2H).

(Il) 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ  
15 3,17(s,3H), 3,85(s,3H), 3,88(s,3H), 6,75(d,1H), 6,94-  
7,02(sc,2H), 7,51(d,1H), 7,76(d,2H), 8,13(d,2H),  
8,34(dd,1H), 8,62(dd,1H).

(Im) 7-metil-2-(4-metilfenil)-3-(4-metilsulfonil  
fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz):  
20 δ 2,56(s,3H), 3,30(s,3H), 3,75(s,3H), 6,91-  
6,95(sc,3H), 7,50(d,2H), 7,77(d,2H), 8,08(d,2H),  
8,46(d,1H).

25 (In) 7-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-3-(4-metilsulfonil  
fenil)imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300  
MHz): δ 2,23(s,3H), 2,25(s,3H), 2,65(s,3H),  
3,15(s,3H), 6,76(d,1H), 7,01(d,1H), 7,21(dd,1H),  
7,62(s,1H), 7,67(d,2H), 8,06(d,2H), 8,20(d,1H).

30

(Io) 2-(4-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)-  
imidazo[1,2a]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ  
2,30(s,3H), 7,05(dd,1H), 7,16(d,2H), 7,47-7,49(sc,4H),  
7,72(d,2H), 7,99(d,2H), 8,57-8,58(sc,2H).

35

(Ip) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO 300 MHz):  $\delta$  3,84 (s, 3H), 7,04 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,01 (d, 2H),  
5 8,54 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H).

(Iq) 2-(2-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO 300 MHz):  $\delta$  2,12 (s, 3H), 7,11-7,27 (sc, 5H), 7,39 (s, 2H), 7,55 (d, 2H),  
10 7,86 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

(Ir) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO 300 MHz):  $\delta$  6,02 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,02-7,09 (sc, 4H), 7,80 (d, 2H),  
15 8,10 (d, 2H), 8,56-8,60 (sc, 2H).

(Is) 2-(2-clorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO 300 MHz):  $\delta$  7,09 (dd, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,57-7,84 (sc, 8H),  
20 8,30 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H).

(It) 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO 300 MHz):  $\delta$  7,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,39 (sc, 3H), 7,51 (s, 2H),  
25 7,76 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,64 (s, 1H).

(Iu) 2-(3-clorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO 300 MHz):  $\delta$  7,07 (dd, 1H), 7,35-7,44 (sc, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,69 (s, 1H),  
30 7,75 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,57 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H).

(Iaa) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,15 (s, 3H), 7,37-7,42 (sc, 3H), 7,70-7,76 (sc, 2H), 7,86 (d, 2H),  
35 8,05 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,54 (d, 1H).

(Ibb) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  
δ 3,15(s,3H), 7,09(sc,2H), 7,72(sc,2H), 7,85(sc,2H),  
8,07(sc,2H), 8,39(d,1H), 8,55(d,1H).

5

(Icc) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metil  
sulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. <sup>1</sup>H RMN  
(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3,16(s,3H), 3,93(s,3H), 6,95(t,1H),  
7,42(sc,1H), 7,55(dd,1H), 7,86(d,2H), 8,08(d,2H),  
8,38(d,1H), 8,53(d,1H).

10

(Idd) 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]  
[1,2,4]triazina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ 7,39-  
7,41(sc,3H), 7,51(s,2H), 7,64-7,67(sc,2H),  
7,77(d,2H), 7,96(d,2H), 8,65(sc,2H).

15

(Iee) 2-(2-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)  
imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ  
7,18-7,25(sc,1H), 7,32-7,39(sc,3H), 7,49-7,51(sc,1H),  
7,63-7,64(sc,2H), 7,70-7,75(sc,1H), 7,86-7,88(sc,1H),  
8,06(s,1H), 8,70-8,73(sc,2H).

20

(If f) 2-(2-clorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)  
imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ  
7,35(s,2H), 7,44-7,60(sc,4H), 7,65(d,2H), 7,84(d,2H),  
8,72(d,1H), 8,77(d,1H).

25

(Igg) 2-(3-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)  
imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz):  
δ 2,31(s,3H), 7,21(t,1H), 7,27(d,1H), 7,35(d,1H),  
7,44(s,2H), 7,60(s,1H), 7,77(d,2H), 7,97(d,2H),  
8,64(s,2H).

30

(Ihh) 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)  
imidazo[1,2a][1,2,4]triazina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz):

35

$\delta$  7,18-7,25(sc,1H), 7,43-7,46(sc,5H), 7,78(d,2H),  
7,99(d,2H), 8,66(d,2H).

(Iaaa) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]  
5 piridina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,17(s,3H),  
6,88(td,1H), 7,27-7,36(sc,4H), 7,58-7,62(sc,2H),  
7,70(d,2H), 7,81(d,1H), 8,05-8,11(sc,3H).

(Ibbb) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
10 imidazo[1,2a]piridina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$   
3,21(s,3H), 6,88(sc,1H), 7,03(t,2H), 7,33(t,1H),  
7,58(sc,2H), 7,69(d,2H), 7,78(d,1H), 8,05-  
8,12(sc,3H).

15 (Iccc) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]piridina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$   
3,17(s,3H), 3,82(s,3H), 6,78-6,90(sc,3H), 7,27(sc,3H),  
7,52(d,2H), 7,65-7,74(sc,3H), 8,02-8,12(sc,3H).

20 (Iddd) 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]piridina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$   
1,41(t,3H), 3,16(s,3H), 4,04(q,2H), 6,78-6,88(sc,3H),  
7,26(ddd,1H), 7,50(d,2H), 7,54-7,64(sc,3H), 8,02-  
8,10(sc,3H).

25

(Ieee) 2-(4-isopropoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]piridina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$   
1,34(d,6H), 3,17(s,3H), 4,56(sc,1H), 6,82-  
6,88(sc,3H), 7,27-7,33(sc,1H), 7,52(d,2H),  
30 7,70(d,2H), 7,78(d,1H), 8,04-8,11(sc,3H).

(Ifff) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-metil  
sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300  
MHz):  $\delta$  2,20(s,3H), 3,16(s,3H), 3,83(s,3H),  
35 6,72(d,1H), 6,83(td,1H), 7,21-7,30(sc,2H),

7,54 (sc,1H), 7,68-7,76 (sc,3H), 8,04-8,10 (sc,3H).

(Iggg) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metil  
sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl,  
5 300 MHz): δ 3,18 (s,3H), 3,89 (s,3H),  
6,83 (td,1H), 6,89 (t,1H), 7,24-7,32 (sc,3H), 7,68-  
7,74 (sc,3H), 8,03 (d,1H), 8,10 (d,2H).

(Ihhh) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metil  
10 sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl, 300  
MHz): δ 3,17 (s,3H), 3,91 (s,3H), 6,82-6,87 (sc,2H),  
7,26-7,37 (sc,2H), 7,68-7,74 (sc,4H), 8,04 (d,1H),  
8,10 (d,2H).

(Iiii) 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
15 imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl, 300 MHz): δ  
3,16 (s,3H), 3,83 (s,3H), 3,88 (s,3H), 6,77 (d,1H),  
6,83 (td,1H), 6,98 (dd,1H), 7,29-7,34 (sc,2H),  
7,72 (d,2H), 7,78 (d,1H), 8,05 (d,1H), 8,10 (d,2H).

20 (Ijjj) 7-metil-2-(4-metoxifenil)-3-(4-metil  
sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl,  
300 MHz): δ 2,43 (s,3H), 3,16 (s,3H), 3,81 (s,3H),  
6,65 (dd,1H), 6,85 (d,2H), 7,50 (sc,3H), 7,66 (d,2H),  
25 7,94 (d,1H), 8,05 (d,2H).

(Ikkk) 6-metil-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metil  
sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl,  
300 MHz): δ 1,41 (t,3H), 2,32 (s,3H), 3,18 (s,3H),  
30 4,03 (q,2H), 6,84 (d,2H), 7,15 (dd,1H), 7,50 (d,2H),  
7,66-7,69 (sc,3H), 7,81 (s,1H), 8,08 (d,2H).

(Illl) 6-cloro-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metil  
sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl,  
35 300 MHz): δ 1,41 (t,3H), 3,18 (s,3H), 4,04 (q,2H),

6,84(d,2H), 7,03(dd,1H), 7,49(d,2H), 7,68(sc,3H),  
8,04 (d,1H), 8,11(d,2H).

(Immm) 6-bromo-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metil  
5 sulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>,  
300 MHz): δ 1,41(t,3H), 3,18(s,3H), 4,04(q,2H),  
6,84(d,2H), 7,34(dd,1H), 7,49(d,2H), 7,63-  
7,69(sc,3H), 8,11(sc,3H).

10 (Innn) 2-(2-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ  
2,08(s,3H), 6,98(t,1H), 7,15-7,23(sc,4H),  
7,37(sc,3H), 7,52(d,2H), 7,68(d,1H), 7,84(d,2H),  
8,42(d,1H).

15 (Iooo) 2-(2-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ  
7,01(t,1H), 7,14(t,1H), 7,27(sc,1H), 7,38-  
7,42(sc,4H), 7,54-7,74(sc,4H), 7,89(sc,2H),  
20 8,28(d,1H).

(Ippp) 2-(3-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ  
2,27(s,3H), 6,92(t,1H), 7,07-7,25(sc,3H),  
25 7,34(sc,1H), 7,48(s,2H), 7,53(s,1H), 7,66-  
7,71(sc,3H), 7,99(d,2H), 8,12(dd,1H).

(Iqqq) 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ  
30 6,93(td,1H), 7,09-7,15(sc,1H), 7,32-7,39(sc,4H),  
7,57(s,2H), 7,68-7,74(sc,3H), 8,01(d,2H), 8,11(d,1H).

(Irrr) 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)-imidazo[1,2a]  
piridina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ 6,92(td,1H), 7,28-  
35 7,37(sc,4H), 7,48(s,2H), 7,57(dd,2H), 7,66-

7,71(sc,3H), 8,00(d,2H), 8,11(d,1H).

(Isss) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)

imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ

5 6,92(t,1H), 7,18(t,2H), 7,35(t,1H), 7,55-7,59(sc,4H),  
7,67-7,72(sc,3H), 7,99(d,2H), 8,12(d,1H).

(Ittt) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)

imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ

10 3,75(s,3H), 6,90(d,3H), 7,33(t,1H), 7,48-7,51(sc,4H),  
7,64-7,71(sc,3H), 8,00(d,2H), 8,10(d,1H).

(Iuuu) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-

aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN

15 (DMSO MHz): δ 2,11(s,3H), 3,77(s,3H), 6,83-  
6,89(sc,2H), 7,22-7,31(sc,2H), 7,48(sc,3H), 7,62-  
7,70(sc,3H), 7,89(d,2H), 8,09(d,1H).

(Ivvv) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-

20 aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN

(DMSO 300 MHz): δ 3,83(s,3H), 6,91(td,1H),  
7,11(t,1H), 7,27-7,39(sc,3H), 7,49(s,2H), 7,66(d,1H),  
7,71(d,2H), 8,01(d,2H), 8,08(d,1H).

25 (Iwww) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-

aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN

(DMSO 300 MHz): δ 3,84(s,3H), 6,92(td,1H),  
7,09(sc,1H), 7,31-7,41(sc,2H), 7,49(s,2H), 7,64-  
7,74(sc,4H), 8,01(d,2H), 8,09(d,1H).

30

(Ixxx) 2-(3,4-difluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)

imidazo[1,2a]piridina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO 300 MHz): δ

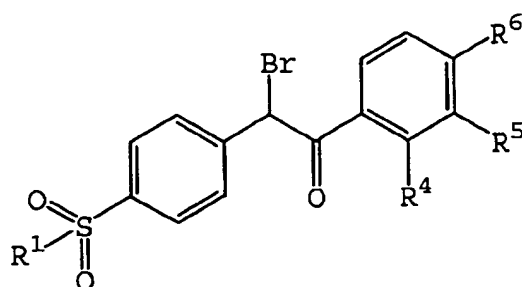
6,94(t,1H), 7,33-7,41(sc,3H), 7,50(s,2H), 7,53-  
7,58(sc,1H), 7,67-7,74(sc,3H), 8,02(d,2H),  
35 8,10(d,1H).

Aún más preferidos resultan los productos 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a]pirimidina (Ic), 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (If), y 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a]pirimidina (Ig) que, como se muestra en la Tabla 1, presentan una selectividad especialmente buena respecto la COX-2.

10

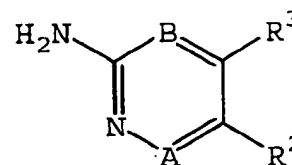
También es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de las imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I) que comprende la condensación entre la 2-bromo-2-(4-R<sup>1</sup>-sulfonilfenil)-1-feniletanona de fórmula (II) y la aminoazina de fórmula (III), en un disolvente polar.

20



25

(II)



(III)

Los intermedios (II) y (III) son obtenibles a partir de productos conocidos.

30 Cuando R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>, las nuevas imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 1, que se aplica a los tres párrafos siguientes.

35 Cuando R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = (C1-C3)-alcoxilo y



15

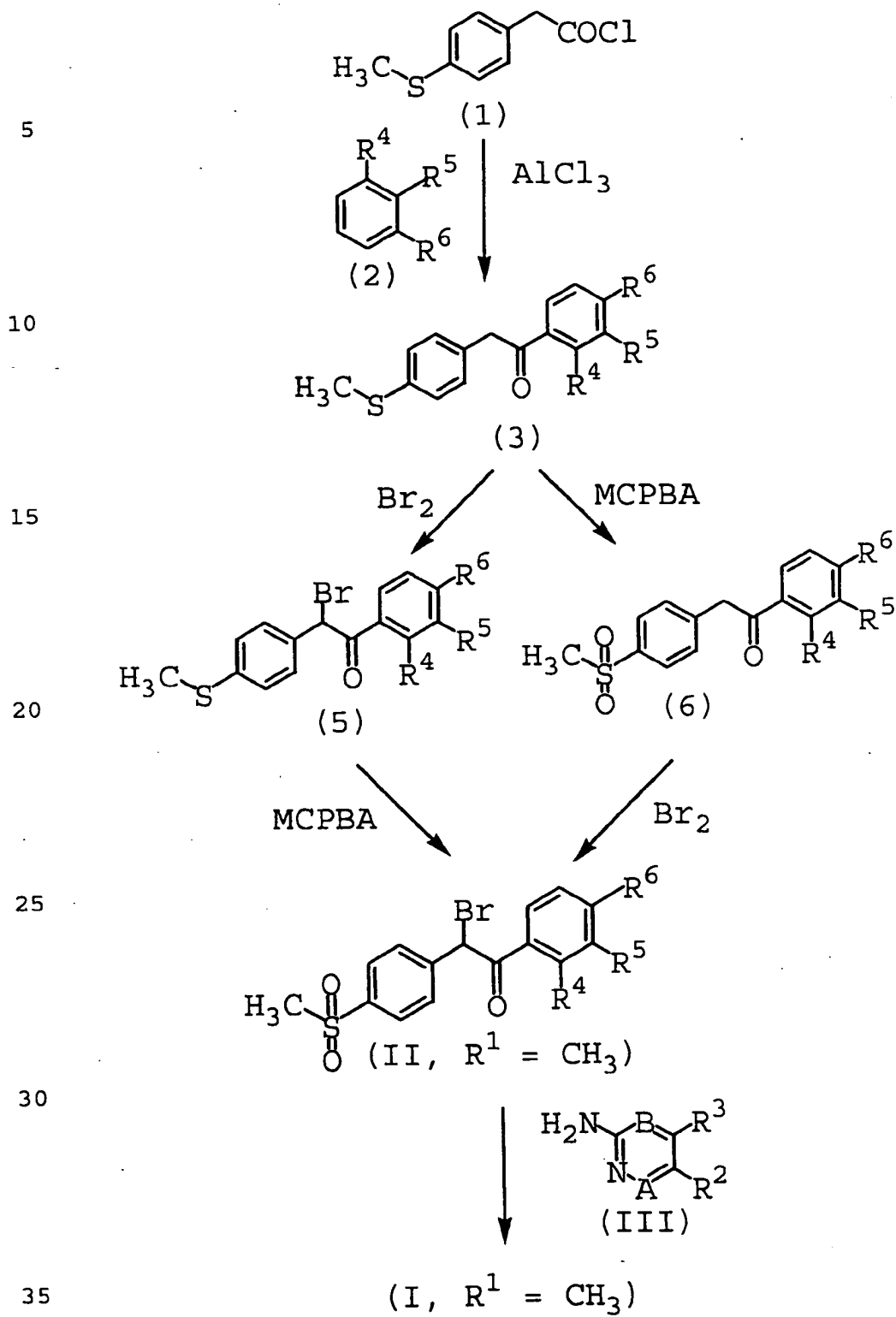
Esquema 1

Tabla 1: Actividades inhibitoras

-----			
producto		COX-2 (CI <sub>50</sub> ; μM)	COX-1 (CI <sub>50</sub> ; μM)
-----			
5	(Ia)	5.5	>50
	(Ib)	10	>50
	(Ic)	2.9	>50
	(Id)	>10	>50
	(If)	1.4	25
10	(Ig)	1.0	50
	(Ih)	2.8	>50
	(Ii)	2.2	30
	(Ik)	3.9	61
	(In)	4.2	2
15	(Io)	4.5	>50
	(Is)	10	100
	(It)	10	50
	(Iaa)	3.1	76
	(Ibb)	2.2	50
20	(Idd)	3.8	>50
	(Igg)	2.8	10
	(Ihh)	10	100
	(Iccc)	3.3	40
	(Iddd)	3.5	80
25	(Ifff)	1.0	45
	(Ihhh)	6.8	82
	(Innn)	>5	>100
	(Ippp)	3.1	50
	(Iqqq)	>10	>100
30	(Iuuu)	1.7	25
	Indometacina	0.4	0.21

trifluorometoxilo, y  $R^4$  y  $R^5$ , iguales o diferentes entre sí, se seleccionan del grupo formado por H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo.

- 5 También cuando  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^6 = H, F, Cl, Br, (C1-C3)$ -alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo,  $R^4 = R^5 = H$ .

También cuando  $R^1$  es  $CH_3$ ,  $R^4 = R^6 = (C1-C3)$ -alquilo y  $R^5 = H$  o  $R^5 = R^6 = (C1-C3)$ -alquilo y  $R^4 = H$ .

10

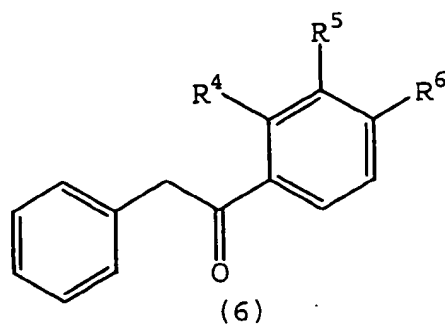
- El primer paso consiste en una acilación de Friedel Cratfs de los compuestos bencénicos sustituidos (2) mediante el cloruro de ácido (1), con diclorometano, 1,2-dicloroetano o el mismo compuesto fenílico como  
15 disolventes, dando las cetonas (3). A continuación, se llevan a cabo secuencialmente una oxidación del grupo metilsulfonilo a metilsulfona (p.ej. con ácido metacloroperoxibenzoico (MCPBA), con peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), o con perborato sódico ( $NaBO_3$ )) y  
20 una bromación en alfa al grupo carbonilo, en cualquier orden, lo que proporciona los compuestos intermedios 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanonas sustituidas (II,  $R^1 = CH_3$ ) con buenos rendimientos. En el último paso las bromocetonas (II,  
25  $R^1 = CH_3$ ) se tratan con una cantidad equimolar o un exceso de la aminoazina (III), en un disolvente polar (p.ej. acetonitrilo, etanol o alcohol terbutílico), calentando (p.ej. a reflujo), y opcionalmente en presencia de una base (p.ej. carbonato potásico). Los  
30 compuestos (I,  $R^1 = CH_3$ ) pueden aislarse en forma de base libre, o bien pueden tratarse con ácidos farmacéuticamente aceptables para preparar las correspondientes sales de adición.

- 35 Cuando  $R^1$  es  $NH_2$ , las nuevas imidazo[1,2a]azinas

- sustituidas de fórmula (I,  $R^1 = NH_2$ ) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 2. Se empieza por la transformación de las cetonas sustituidas (6) en las sulfonamidas (7),
- 5 por tratamiento con ácido clorosulfónico, seguido de la amonólisis del cloruro de sulfonilo resultante. A continuación, se lleva a cabo la bromación de la posición alfa carbonílica, lo que proporciona las 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanonas
- 10 sustituidas (II,  $R^1 = NH_2$ ). En el último paso, estos compuestos se tratan con una cantidad equimolar o un exceso de la aminoazina (III), en un disolvente polar (p.ej. acetonitrilo, etanol o alcohol terbutílico), calentando (p.ej. a reflujo), y opcionalmente en
- 15 presencia de una base (p.ej. carbonato potásico). Los compuestos (I,  $R^1 = NH_2$ ) pueden aislarse en forma de base libre, o bien pueden tratarse con ácidos farmacéuticamente aceptables para preparar las correspondientes sales de adición.
- 20 Cuando (6) es una cetona en la que  $R^4 = F, Cl, Br$ , (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo, y  $R^5$  y  $R^6$ , iguales o distintos entre sí, se seleccionan entre el grupo formado por
- 25 H, F, Cl, Br, (C1-C3)-alquilo, o bien  $R^4 = R^6 = H$  y  $R^5 = F, Cl, Br$ , (C1-C3)-alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcoxilo y trifluorometoxilo, las cetonas (6) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 3. Se empieza por la
- 30 transformación de los aldehidos (7) en los alcoholes sustituidos (9) por adición del magnesiano (8), preparado a partir de cloruro o bromuro de bencilo y magnesio utilizando tetrahidrofurano o éter etílico como disolventes, sobre el compuesto carbonílico.
- 35 A continuación se lleva a cabo una oxidación de los

Esquema 2

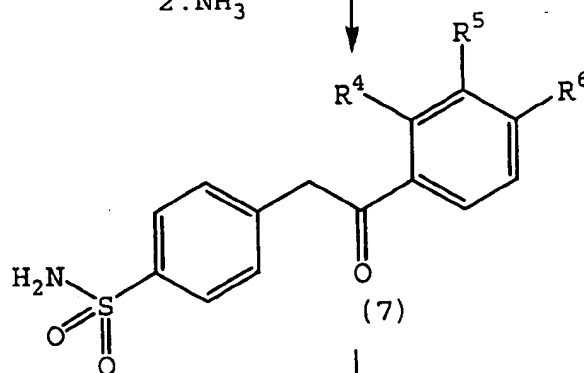
5



10

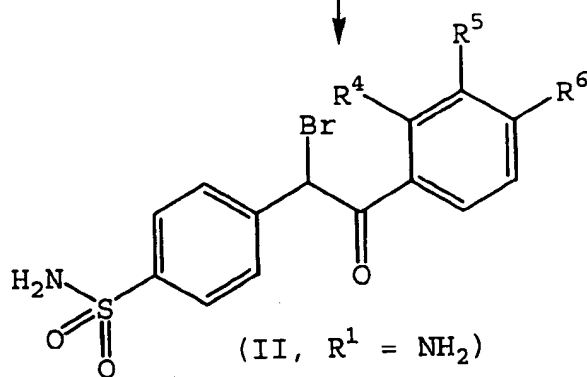
1.  $\text{ClSO}_3\text{H}$   
2.  $\text{NH}_3$

15

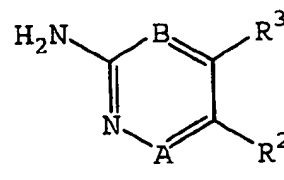


20

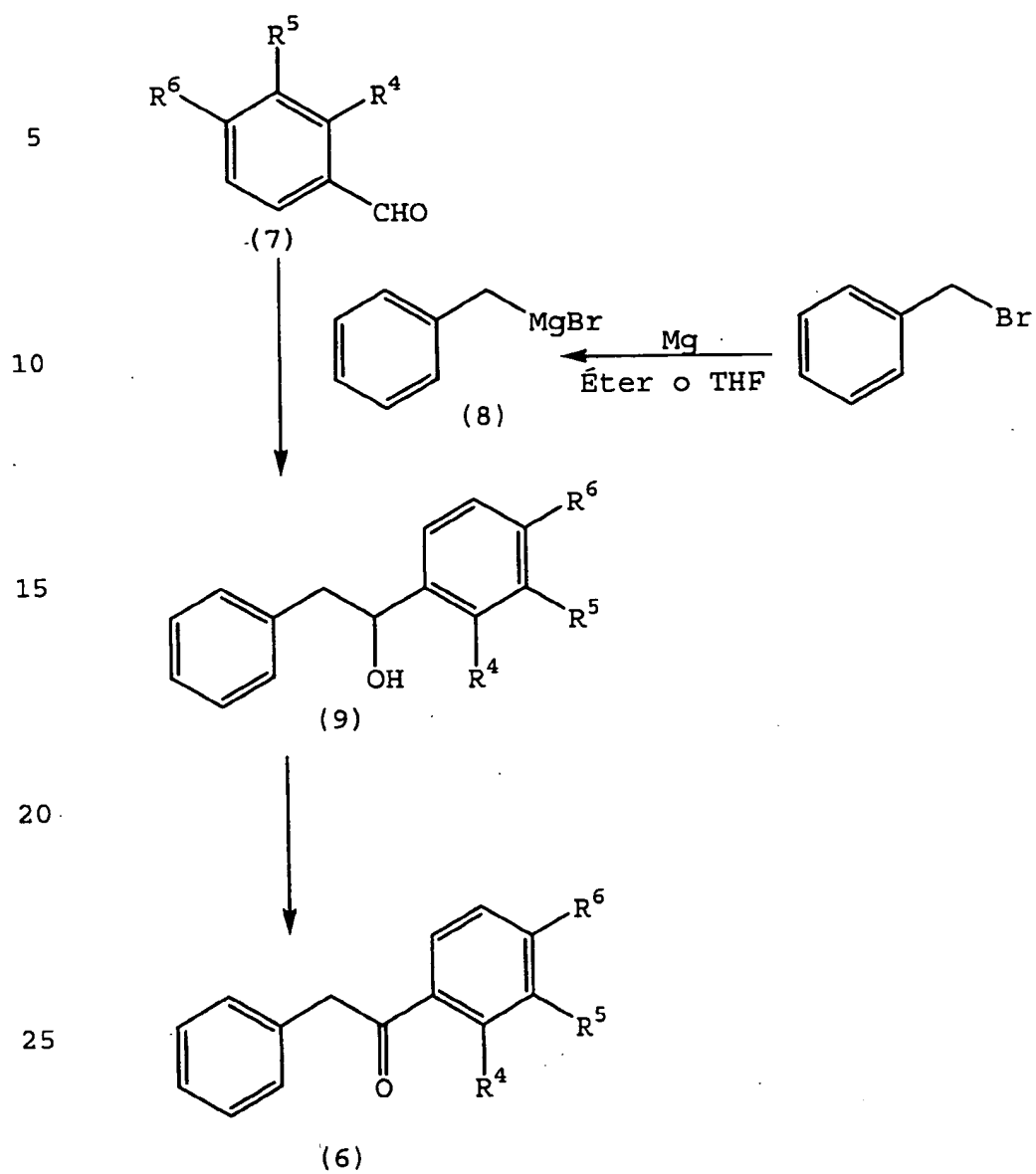
25



30



35

Esquema 3

alcoholes sustituidos (9) a las correspondientes cetonas (6) por tratamiento con un agente oxidante (como cloro cromato de piridinio o tert-butóxido de aluminio).

5

Las imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I) presentan actividad inhibidora de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2) in vitro, como se ilustra en la Tabla 1. Se observa que los productos (I) presentan  
10 una actividad inhibidora de la COX-2, con elevada selectividad frente a la COX-1.

Debido a su relativamente alta selectividad los productos de la presente invención son útiles como  
15 alternativa terapéutica a los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales, particularmente cuando éstos están contraindicados por su ulcerogenia.

20 Los productos de fórmula (I) pueden prevenir enfermedades neuronales por la inhibición de la generación de radicales libres neuronales y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de crisis epilépticas.

25

Los productos de fórmula (I) antes definidos, son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación de diferente índole icluso la fiebre reumática, los síntomas asociados con procesos gripales u otras  
30 infecciones virales, resfriado común, dolor de cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, esguinces y tensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, gota y espondilitis  
35 anquilosante, tendinitis, lesiones de la piel, como

por ejemplo psoriasis, eczema, dermatitis y quemaduras, lesiones producidas en procedimientos quirúrgicos y dentales. Además, estos compuestos pueden inhibir las transformaciones celulares y neoplásicas y el crecimiento de tumor metastático y pueden usarse en el tratamiento del cáncer, como el cáncer de colon. Los productos de fórmula (I) pueden ser utilizados en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas como puede ocurrir en retinopatía diabética y angiogénesis tumoral.

Los productos de fórmula (I) pueden inhibir la contracción lisa muscular inducida por prostanoïdes por la prevención de la síntesis de prostanoïdes contráctiles, y además pueden ser útiles en el tratamiento de la dismenorrea y parto prematuro. También son útiles para el tratamiento de alteraciones del conocimiento como demencia, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y para el tratamiento de la osteoporosis.

Los productos de fórmula (I) inhiben los procesos inflamatorios y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de asma, rinitis alérgica y dolor respiratorio, enfermedades relacionadas con la inflamación intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable, y colitis ulcerativa, y la inflamación en enfermedades como migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, miastenia, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, y conjuntivitis.



Los productos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, como retinitis, retinopatías, uveitis, y de lesión aguda del tejido ocular.

5

A menos que se diga lo contrario, en este contexto, la referencia a tratamiento incluye tanto el tratamiento de los síntomas como el tratamiento profiláctico.

10

También son objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los productos de fórmula (I) antes definidos, junto a  
15 cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente aceptables. Dentro de ellas son especialmente preferidas las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la inflamación, para el tratamiento de enfermedades mediadas por las ciclooxigenasas, o para  
20 inhibir selectivamente la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en cualquiera de las formas conocidas en la técnica para administración  
25 oral, inyectable, rectal o tópica.

Por su relativamente alta selectividad respecto a la COX-2, ilustrada por los datos de la Tabla 1, los productos de la presente invención son útiles como  
30 alternativa terapéutica a los agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales particularmente cuando estos están contraindicados por su ulcerogenia. Así pues, otra realización de esta invención es el uso de cualquiera de los productos de  
35 fórmula (I) antes definidos, para la preparación de

medicamentos para el tratamiento de la inflamación,  
para el tratamiento de enfermedades mediadas por las  
ciclooxigenasas, para la inhibición selectiva de  
la COX-2 y para el tratamiento del cáncer,  
5 particularmente del cáncer de colon.

### EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

10

EJEMPLO 1: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-  
metiltiofenil)etanona (intermedio 3,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 =$   
F)

15 Una mezcla de fluorobenceno (181 mL) y cloruro de  
aluminio (18.5 g, 139 mmol) se trata con una  
disolución del cloruro del ácido 4-metiltiofenil  
acético (21.9 g, 120 mmol) en 37 mL de fluorobenceno.  
Completada la adición, se calienta la mezcla a 50 °C  
20 durante 3 h. Se vierte sobre hielo y se agita 1h. Se  
añade cloroformo y se lava con disolución acuosa de  
bicarbonato sódico al 5% y una disolución acuosa  
saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica  
sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra, y se  
25 evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen  
15.6 g (55%) del compuesto de interés como un sólido  
amarillento.

EJEMPLO 2: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-  
30 metilsulfonilfenil)etanona (intermedio 4,  $R^4 = R^5 =$   
H,  $R^6 = F$ )

Se prepara una disolución de 15.5 g (60 mmol) de 1-  
(4-fluorofenil)-2-(4-metiltiofenil)etanona en 2 L de  
35 cloroformo. A continuación se añade en porciones 36.5

g (148 mmol) de MCPBA. Se agita la mezcla durante 3 h y se trata con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se separa la fase orgánica, se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con  
5 disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se disgrega con hexano/acetato de etilo (6:1) y se obtienen 14.5 g (84%) del producto de interés como un  
10 sólido blanquecino.

EJEMPLO 3: Preparación de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-fluorofenil)etanona  
(intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = F$ )

15 Se prepara una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)etanona (14.6 g, 50 mmol) en 210 mL de cloroformo y 826 mL de  $CCl_4$ . A continuación se añaden, gota a gota, 8.0 g (50 mmol) de bromo  
20 disuelto en  $CCl_4$ . Cuando la decoloración es completa se lava la fase orgánica con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad a presión  
25 reducida. Se obtienen 14.0 g (70%) del producto de interés como un sólido.

EJEMPLO 4: Preparación de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil)etanona  
30 (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = MeO$ )

El producto de interés se obtiene en tres etapas análogas a las de los Ejemplos 1-3, a partir de anisol y cloruro de ácido 4-metiltiofenilacético,  
35 utilizando cloroformo como disolvente.

EJEMPLO 5: Preparación de 2-bromo-2-(4-  
metilsulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio II, R<sup>1</sup>  
5 = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H)

El producto de interés se obtiene en tres etapas  
análogas a las de los Ejemplos 1-3, a partir de  
benceno y cloruro de ácido 4-metiltiofenilacético.

10

EJEMPLO 6: Preparación de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-  
metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)etanona  
(intermedio II, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = F, R<sup>6</sup> = MeO)

15 El producto de interés se obtiene en tres etapas  
análogas a las de los Ejemplos 1-3, a partir de 2-  
fluoroanisol y cloruro de ácido 4-metiltiofenil  
acético, utilizando cloroformo como disolvente.

20 EJEMPLO 7: Preparación de 2-bromo-1-(3-cloro-4-  
metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)etanona  
(intermedio II, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = Cl, R<sup>6</sup> = MeO)

El producto de interés se obtiene en tres etapas  
25 análogas a las de los Ejemplos 1-3, a partir de 2-  
cloroanisol y cloruro de ácido 4-metiltiofenil  
acético, utilizando cloroformo como disolvente.

EJEMPLO 8: Preparación de 3-(4-metilsulfonilfenil)-2-  
30 (4-fluorofenil)imidazo-[1,2a]-pirimidina (producto  
Ic)

Se tratan 3.0 g de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-  
1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio II, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>  
35 = R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = F) en 300 mL de tercbutanol con 15.0 g

de 2-aminopirimidina. La mezcla se lleva a reflujo durante 16 h y se deja enfriar. Se elimina el disolvente y el residuo se trata con cloruro de metileno y disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se separa la fase orgánica y se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con agua. Se seca y se elimina el disolvente. El residuo obtenido se disgrega con acetona y se filtra. Se obtienen 1.1 g (37%) del producto de interés como un sólido blanco.

EJEMPLO 9: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Ibb)

Se tratan 3.0 g de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = F$ ) en 200 mL de acetonitrilo con 10.0 g de 3-amino[1,2,4]triazina. La mezcla se lleva a reflujo con agitación durante 16 h y se deja enfriar. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se trata con cloruro de metileno y con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se separa la fase orgánica y se lava exhaustivamente con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se disgrega con acetona y se obtienen 1.4 g (47%) del producto de interés como un sólido de color amarillo.

EJEMPLO 10: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo-[1,2a]-piridina (producto Ibbb)

Se tratan 3.0 g de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-

1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = F$ ) en 200 mL de acetonitrilo con 6.0 g de 2-aminopiridina. La mezcla se lleva 12 h a reflujo, y se deja enfriar. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se trata con cloruro de metileno y disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se separa la fase orgánica y se lava exhaustivamente con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se disgrega con isopropanol, obteniéndose 0.94 g (32%) del producto de interés como un sólido de color gris.

15 EJEMPLO 11: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto If)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 2-aminopirimidina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8.

25 EJEMPLO 12: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 3-amino[1,2,4]triazina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

EJEMPLO 13: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Iccc)

- 5 El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 2-aminopiridina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

10

EJEMPLO 14: Preparación de 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto Ia)

- 15 El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ) y 2-aminopirimidina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8.

- 20 EJEMPLO 15: Preparación de 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Iaa)

- 25 El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ) y 3-amino[1,2,4]triazina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

- 30 EJEMPLO 16: Preparación de 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Iaaa)

- 35 El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-2-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ) y 2-aminopiridina, según un procedimiento análogo al

descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 17: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxi  
fenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a]  
5 pirimidina (producto Ij)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^5 =$   
10  $F$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 2-aminopirimidina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8.

EJEMPLO 18: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxi  
fenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a][1,2,4]  
15 triazina (producto Icc)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^5 =$   
20  $F$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 3-amino[1,2,4]triazina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

EJEMPLO 19: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)  
-3-(4-metilsulfonilfenil)-imidazo[1,2a]piridina  
25 (producto Iggg)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^5 =$   
30  $F$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 2-aminopiridina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 20: Preparación de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-  
3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina  
35 (producto Ik)



El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^5 = Cl$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 2-aminopirimidina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8.

EJEMPLO 21: Preparación de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Iee)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^5 = Cl$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 3-amino[1,2,4]triazina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

EJEMPLO 22: Preparación de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Ihhh)

El producto de interés se obtiene a partir de 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-etanona (intermedio II,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^5 = Cl$ ,  $R^6 = MeO$ ) y 2-aminopiridina, según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 23: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanona (intermedio 7,  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ )

Un volumen de 200 mL de ácido clorosulfónico se enfria con un baño de agua, hielo y cloruro sódico a 0°C. Se añade lentamente y a porciones 45.0 g de 1,2-difeniletanona. Se agita 14 h a temperatura ambiente. Se vierte lentamente el crudo de reacción sobre 900 g

de hielo, utilizando agitación mecánica vigorosa. Aparece un precipitado blanquecino en suspensión. Se filtra el precipitado y se adiciona sobre una mezcla previamente enfriada de 67 mL de acetona y 62 mL de amoníaco. Se agita 5 h a temperatura ambiente. Se filtra y se lava exhaustivamente con agua. El sólido obtenido se disgrega en acetona a reflujo durante 30 min. Se filtra y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen 22.5 g (36.0%) del producto de interés, como un sólido pulverulento de color blanquecino.

EJEMPLO 24: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-feniletanona (intermedio II,  $R^1 = NH_2$ ,  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ )

Bajo atmósfera de nitrógeno se tratan 14.4 g (52 mmol) de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanona disueltos en 240 mL de ácido acético glacial con 24 mL de ácido bromhídrico disuelto al 33% en ácido acético glacial. Al crudo de reacción se adiciona lentamente 8.4 g (52 mmol) de bromo. Se agita a temperatura ambiente hasta decoloración total. Se evapora el crudo de reacción a sequedad y se disuelve el residuo resultante en 500 mL de acetato de etilo. Se lava la disolución dos veces con 350 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y con 350 mL de disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se disgrega con hexano. Se obtienen 14.9 g (80%) del producto de interés, como un sólido fino de color blanco.

EJEMPLO 25: Preparación de 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Irrr)

Se tratan 2.0 g de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-feniletanona en 120 mL de acetonitrilo con 6.0 g de 2-aminopiridina. Se lleva la mezcla a reflujo hasta la desaparición del producto de partida. Se deja  
5 llegar a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve con acetato de etilo y se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se seca, se filtra y se evapora a sequedad a presión  
10 reducida. Se trata el residuo con éter etílico y se filtra. Se obtienen 640 mg (32%) del producto de interés, como un sólido pulverulento de color ocre.

15 EJEMPLO 26: Preparación de 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina

Se tratan 2.0 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanona en 120 mL de acetonitrilo con 6.0 g de 2-aminopirimidina. Se lleva la mezcla a reflujo hasta  
20 la desaparición del producto de partida. Se deja llegar a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve con acetato de etilo y se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se seca, se filtra y se  
25 evapora a sequedad a presión reducida. Se trata el residuo con éter etílico y se filtra. Se obtienen 820 mg (42%) del producto de interés como un sólido fino de color amarillo.

30 EJEMPLO 27: Preparación de 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Idd)

Se tratan 4.0 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-feniletanona en 200 mL de acetonitrilo con 10.0 g  
35 de 3-amino[1,2,4]triazina. Se lleva la mezcla a

reflujo hasta la desaparición del producto de partida, que se controla por cromatografía de capa fina. Se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve con acetato de etilo y  
5 se lava exhaustivamente con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se disgrega el residuo con éter etílico y etanol a  
10 reflujo, y se filtra. Se obtienen 1.9 g (48%) del producto de interés, como un sólido pulverulento de color ocre.

EJEMPLO 28: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-  
15 1-(4-metoxifenil)etanona (intermedio 7,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = OCH_3$ )

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(4-metoxifenil)  
20 etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

EJEMPLO 29: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-  
25 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = NH_2$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = OCH_3$ )

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de  
30 interés como un sólido pulverulento de color amarillo.

EJEMPLO 30: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto  
35 Ittt)

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, se obtiene el  
5 producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

EJEMPLO 31: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina

10

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, se obtiene el  
15 producto de interés como un sólido pulverulento de color amarillo.

EJEMPLO 32: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina

20 Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 27, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color amarillo.

25

EJEMPLO 33: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(4-metilfenil)etanona (intermedio 7,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = CH_3$ )

30 Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(4-metilfenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

EJEMPLO 34: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metilfenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = NH_2$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = CH_3$ )

- 5 Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(4-metilfenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color blanco.

10 EJEMPLO 35: Preparación de 2-(4-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto Io)

- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-metilfenil)etanona, se obtiene el producto de interés, como un sólido pulverulento de color ocre.

20 EJEMPLO 36: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio 7,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = F$ )

- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(3-fluorofenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color blanquecino.

30 EJEMPLO 37: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = NH_2$ ,  $R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = F$ )

- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(4-fluorofenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento higroscópico de

color marrón.

EJEMPLO 38: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto  
5 Isss)

Por un procedimiento análogo al descrito en el  
Ejemplo 25, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-  
bromo-1-(4-fluorofenil)etanona, se obtiene el  
10 producto de interés como un sólido pulverulento de  
color marfil.

EJEMPLO 39: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina

15

Por un procedimiento análogo al descrito en el  
Ejemplo 26, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-  
bromo-1-(4-fluorofenil)etanona, se obtiene el  
producto de interés como un sólido pulverulento de  
20 color amarillento.

EJEMPLO 40: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina

25 Por un procedimiento análogo al descrito en el  
Ejemplo 27, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-  
bromo-1-(4-fluorofenil)etanona, se obtiene el  
producto de interés como un sólido pulverulento de  
color ocre-verdoso.

30

EJEMPLO 41: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-  
1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona (intermedio 7, R<sup>4</sup> =  
H, R<sup>5</sup> = Cl, R<sup>6</sup> = OCH<sub>3</sub>)

35 Por un procedimiento análogo al descrito en el

Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color amarillento.

- 5 EJEMPLO 42: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = NH_2$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^5 = Cl$ ,  $R^6 = OCH_3$ )

- Por un procedimiento análogo al descrito en el  
10 Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marrón claro.

- 15 EJEMPLO 43: Preparación de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Iwww)

- Por un procedimiento análogo al descrito en el  
20 Ejemplo 25, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

- 25 EJEMPLO 44: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona (intermedio 7,  $R^4 = H$ ,  $R^5 = F$ ,  $R^6 = OCH_3$ )

- Por un procedimiento análogo al descrito en el  
30 Ejemplo 23, partiendo de 2-fenil-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color ocre.



EJEMPLO 45: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = \text{NH}_2$ ,  $R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = \text{F}$ ,  $R^6 = \text{OCH}_3$ )

- 5 Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marrón claro.

10

EJEMPLO 46: Preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)-imidazo[1,2a]pirimidina (producto Ip)

- 15 Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 2-(4-aminosulfonilfenil)-2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona, se obtiene el producto de interés como un sólido pulverulento de color marfil.

20

EJEMPLO 47: Preparación de 2-fenil-1-(3-fluorofenil)-1-etanol (intermedio 9,  $R^4 = R^6 = \text{H}$ ,  $R^5 = \text{F}$ )

- 25 Se cubren 12.8 g (527 mmol) de magnesio con 30 mL de una disolución formada por 82.6 g (483 mmol) de bromuro de bencilo en 500 mL de éter dietílico. Una vez iniciada la reacción, se añade el resto de disolución a una velocidad tal que mantenga el reflujo durante toda la adición. Finalizada ésta, se  
30 mantiene el reflujo 30 minutos. A continuación se enfría a 0°C y se adiciona al crudo de reacción una disolución de 50.0 g (403 mmol) de 3-fluoro benzaldehído en 250 mL de éter etílico. Se agita la  
35 mezcla a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida. Se trata el crudo con 300 mL de

disolución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separa la fase orgánica y se lava dos veces con 500 mL de disolución acuosa de bisulfito sódico al 40%, con 500 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con 300 mL de agua. Se seca, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se obtienen 80.4 g de un aceite amarillo (93%) que corresponde con el producto de interés y que se utiliza sin purificación adicional.

10

EJEMPLO 48: Preparación de 2-fenil-1-(3-fluorofenil)-1-etanona (intermedio 6,  $R^4 = R^6 = H$ ,  $R^5 = F$ )

Se disuelven 75.7 g (350 mmol) de 2-fenil-1-(3-fluorofenil)-1-etanol en 1.5 L de diclorometano, y se enfría la disolución a 0°C. Se adicionan en porciones a ésta 113.4 g (526 mmol) de clorocromato de piridinio y se agita la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. El crudo de reacción se purifica por filtración cromatográfica (relación gel de sílice/crudo de 10:1) utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano (en relación 1:10). Se obtienen 26.1 g (35%) de sólido blanco que corresponde con el producto de interés.

25

EJEMPLO 49: Preparación de 2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluorofenil)etanona (intermedio 7,  $R^4 = R^6 = H$ ,  $R^5 = F$ )

Se enfrían 85.1 mL de ácido clorosulfónico a -5°C. Se adicionan lentamente 20.4 g de 2-fenil-1-(3-fluorofenil)-1-etanona, y se agita la solución durante 20 h a temperatura ambiente. Se vierte el crudo de reacción sobre 2.2 Kg de hielo y se agita durante 2 h. Se extrae dos veces con 850 mL de acetato de

35

etilo. Se lavan los extractos orgánicos tres veces con 950 mL de disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se trata la fase orgánica con 215 mL de amoníaco y se agita durante 1 h. Se separa la fase orgánica y se lava cuatro veces con 300 mL de solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, y dos veces con 300 mL de disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca, filtra y evapora a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se disgrega con éter dietílico. Se obtienen 8.3 g (30%) del producto de interés.

EJEMPLO 50: Preparación de 2-bromo-2-(4-aminosulfonil fenil)-1-(3-fluorofenil)etanona (intermedio II,  $R^1 = NH_2$ ,  $R^4 = R^6 = H$ ,  $R^5 = F$ )

Se disuelven 8.2 g (22mmol) de 2-(4-aminosulfonil fenil)-1-(3-fluorofenil)etanona en 157 mL de ácido acético glacial bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionan 39 mL de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético glacial, y posteriormente 3.5 g (22 mmol) de bromo, gota a gota. Se agita 3 h a temperatura ambiente y se vierte sobre 600 mL de agua. Se agita durante 45 minutos, se filtra y se lava abundantemente con agua. Se disuelve el precipitado en acetato de etilo y se lava cinco veces con 100 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y tres veces con 150 mL de disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. Se disgrega el residuo resultante en 50 mL de hexano. Se obtienen 5.7 g (54%) del producto de interés.

EJEMPLO 51: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina (producto Ihh)

5 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 2.0 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluorofenil) etanona, 8.0 g de 3-amino-1,2,4-triazina y 300 mL de etanol, y se agitan a reflujo hasta desaparición del producto de partida. Se enfría el crudo y se filtra  
10 sobre gel de sílice. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en 200 mL de diclorometano. Se lava la fase orgánica con 150 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con 150 mL de agua. Se disgrega el producto  
15 en hexano primero y en alcohol isopropílico después. Se obtienen 270 mg (13%) del producto de interés.

EJEMPLO 52: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina (producto It)

20 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 2.0 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluorofenil) etanona, 8.0 g de 2-aminopirimidina y 300 mL de etanol, y se agitan a reflujo hasta desaparición del producto de partida. Se enfría el crudo y se filtra sobre gel de sílice. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en 200 mL de acetato de etilo. Se lava la fase  
25 orgánica con 150 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con 150 mL de agua. Se disgrega el producto en hexano primero y en alcohol isopropílico después. Se obtienen 1.1 g (55%) del producto de interés.

EJEMPLO 53: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina (producto Iggq)

- 5 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 1.4 g de 2-bromo-2-(4-aminosulfonilfenil)-1-(3-fluorofenil)etanona, 7.5 g de 2-aminopiridina y 300 mL de etanol, y se agitan a reflujo hasta desaparición del producto de partida. Se enfria el crudo y se filtra sobre gel
- 10 de sílice. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en 200 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 150 mL de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con 150 mL de agua. Se disgrega el producto en
- 15 hexano primero y en alcohol isopropílico después. Se obtienen 940 mg (70%) del producto de interés.

EJEMPLO 54: Ensayo de inhibición COX-2 in vitro

- 20 Para determinar la actividad inhibidora de la COX-2 de los diferentes productos sintetizados se utilizó sangre de voluntarios sanos, sin signos aparentes de sufrir procesos inflamatorios y que no hubieran tomado fármacos antiinflamatorios durante los últimos
- 25 15 días. Alícuotas de 500  $\mu$ L de sangre fueron incubadas con los productos en estudio a concentraciones finales comprendidas entre 0.1 y 25  $\mu$ M o con DMSO (vehículo), durante 15 min a 37°C. Posteriormente, se añadieron 5  $\mu$ L de LPS
- 30 (Lipopolisacárido de *E. coli*, serotipo 0111:B4, SIGMA) a concentración final de 100  $\mu$ g/mL durante 24 h a 37°C para provocar la inducción de COX-2. Tras la incubación, se separó el plasma por centrifugación a 10.000 rpm y se conservaron las muestras a -80°C. Se
- 35 determinaron los niveles de PGE<sub>2</sub> en plasma mediante

EIA (Cayman Chemical). Los resultados, expresados como  $CI_{50}$ , se muestran en la Tabla 1.

EJEMPLO 55: Ensayo de inhibición COX-1 in vitro

5

Se tomaron muestras de sangre en frascos estériles (sin anticoagulantes). Se transfirieron inmediatamente alicuotas de 500  $\mu$ L a tubos tipo eppendorf conteniendo los diferentes compuestos a  
10 concentraciones comprendidas entre 0.1 y 100  $\mu$ M. Los eppendorfs se agitaron y se incubaron a 37°C durante 1 hora. Tras la incubación, se separó el plasma mediante centrifugación y se conservó a -80°C. Los  
niveles de  $TXB_2$  en plasma se determinaron mediante  
15 EIA (Cayman Chemical). Los resultados, expresados como  $CI_{50}$ , se muestran en la Tabla 1.

20

25

30

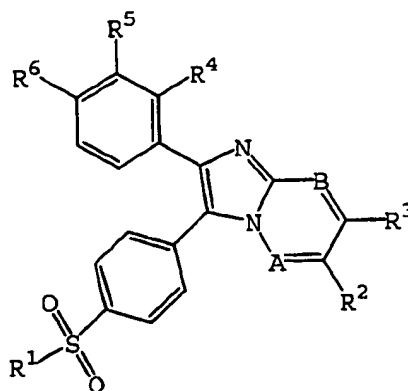
35

REIVINDICACIONES

1. Imidazo[1,2a]azinas sustituidas de fórmula (I),  
sus solvatos y sus sales de adición de ácido  
5 farmacéuticamente aceptables, donde A y B se  
seleccionan indistintamente entre N y CH, con la  
condición de que cuando A es N, entonces B también es  
N; R<sup>1</sup> se selecciona entre CH<sub>3</sub> y NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se  
seleccionan entre H, CH<sub>3</sub>, Cl, Br, COCH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>  
10 y R<sup>6</sup> iguales o distintos entre sí, se seleccionan  
entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, (C1-C3)-  
alquilo, trifluorometilo, (C1-C3)-alcóxido y  
trifluorometóxido.

15

20



(I)

25

2. Producto según la reivindicación 1, donde A es CH  
y B es N.
3. Producto según la reivindicación 2, donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>,  
30 y R<sup>6</sup> se seleccionan entre el grupo formado por H, F,  
Cl, metilo, isopropilo, metóxido y etóxido.
4. Producto según la reivindicación 3, que se  
selecciona entre el grupo formado por:
- 35 (Ia) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]

- pirimidina;  
(Ib) 2-(4-metilfenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo  
[1,2a]pirimidina;  
(Ic) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
5 imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Id) 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo  
[1,2a]pirimidina;  
(Ie) 2-(4-bromofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo  
[1,2a]pirimidina;  
10 (If) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)  
imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Ig) 2-(4-etoxifenil)-3-(4-  
metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Ih) 2-(3,4-dimetilfenil)-3-(4-  
15 metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Ii) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-  
metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Ij) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-  
metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
20 (Ik) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-  
metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Il) 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-  
metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Im) 7-metil-2-(4-metilfenil)-3-(4-  
25 metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(In) 7-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-3-(4-  
metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Io) 2-(4-metilfenil)-3-(4-  
aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
30 (Ip) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-  
aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Iq) 2-(2-metilfenil)-3-(4-  
aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(Ir) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-  
35 aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;



- (Is) 2-(2-clorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
(It) 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;  
5 (Iu) 2-(3-clorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]pirimidina;
5. Producto según la reivindicación 4, que es el 3-(4-metilsulfonilfenil)-2-(4-fluorofenil)-imidazo  
10 [1,2a]pirimidina (Ic).
6. Producto según la reivindicación 4, que es el 3-(4-metilsulfonilfenil)-2-(4-metoxifenil)-imidazo  
[1,2a]pirimidina (If).  
15
7. Producto según la reivindicación 4, que es el 3-(4-metilsulfonilfenil)-2-(4-etoxifenil)-imidazo  
[1,2a]pirimidina (Ig).
- 20 8. Producto según la reivindicación 1, donde A es N y B es N.
9. Producto según la reivindicación 8, donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> se seleccionan entre el grupo formado por H, F,  
25 Cl, metilo, isopropilo, metoxilo y etoxilo.
10. Producto según la reivindicación 9, que se selecciona entre el grupo formado por:  
(Iaa) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;  
30 (Ibb) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;  
(Icc) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;  
35 (Idd) 2-fenil-3-(4-

- aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;  
(Iee) 2-(2-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;  
(Iff) 2-(2-clorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;  
5 (Igg) 2-(3-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;  
(Ihh) 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a][1,2,4]triazina;  
10
11. Producto según la reivindicación 1, donde A es CH y B es CH.
12. Producto según la reivindicación 11, donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan entre el grupo formado por H, F, Cl, metilo, isopropilo, metoxilo y etoxilo.  
15
13. Producto según la reivindicación 12, que se selecciona entre el grupo formado por:  
20 (Iaaa) 2-fenil-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Ibbb) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Iccc) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
25 (Iddd) 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Ieee) 2-(4-isopropoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
30 (Ifff) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Iggg) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Ihhh) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
35

- (Iiii) 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Ijjj) 7-metil-2-(4-metoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
5 (Ikkk) 6-metil-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Illl) 6-cloro-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Immm) 6-bromo-2-(4-etoxifenil)-3-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
10 (Innn) 2-(2-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Iooo) 2-(2-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
15 (Ippp) 2-(3-metilfenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Iqqq) 2-(3-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Irrr) 2-fenil-3-(4-aminosulfonilfenil)-imidazo[1,2a]piridina;  
20 (Isss) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Ittt) 2-(4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
25 (Iuuu) 2-(3-metil-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Ivvv) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
(Iwww) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;  
30 (Ixxx) 2-(3,4-difluorofenil)-3-(4-aminosulfonilfenil)imidazo[1,2a]piridina;

14: Composición farmacéutica que comprende una  
35 cantidad terapéuticamente efectiva del producto

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT /ES 99/00235

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D 471/04, A61K 31/53 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)  
(C07D 471/04, 235:00, 253:00) (C07d487/04, 235:00, 241:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 :

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI, CAS, CD-CIBEPAT

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3455924 A (LEDNICER) 15 July 1969 (15.07.1969) Claims 2-14; abstract	1,11-23
A	WO9631509 A (GLAXO) 10 October 1996 (10.10.1996) Claims 1-18	1,-11-23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 December 1999 (13.12.1999)Date of mailing of the international search report  
3 January 2000 (3.01.2000)Name and mailing address of the ISA/  
S.P.T.O.

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 99/00235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3455924	15.07.1999	BE 710505 NL 6801030	08.08.1968 09.08.1968
WO 9631509	10.10.01996	AU 5276696 NO 974595 EP 819127 CA 2216809 PL 322623 CZ 9703133 CN 1186492 BR 9604870 HU 9801602 NZ 304886 SK 133297 JP 11501049 BG 101934	23.10.1996 03.12.1997 21.01.1998 10.10.1996 02.02.1998 18.03.1998 01.07.1998 26.05.1998 30.11.1998 25.11.1998 08.07.1998 26.01.1999 30.04.1999

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ ES 99/00235

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>6</sup> C07D 471/04, 487/04, A61K 31/53 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)  
(C07D 487/04, 235:00, 253:00) (C07d 487/04, 235:00, 241:00)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>6</sup>

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

WPI, CAS, CD-CIBEPAT

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 3455924 A (LEDNICER) 15.07.1969 Reivindicaciones 2-14; resumen	1,11-23
A	WO 9631509 A (GLAXO) 10.10.1996 Reivindicaciones 1-18	1,11-23

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 13 Diciembre 1999 (13.12.1999)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional  
3 de Enero 2000 (3.01.2000)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.  
nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

Marta Ojanguren  
nº de teléfono + 34 91 3495474

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
 Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 99/00235

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3455924	15.07.1999	BE 710505 NL 6801030	08.08.1968 09.08.1968
WO 9631509	10.10.01996	AU 5276696 NO 974595 EP 819127 CA 2216809 PL 322623 CZ 9703133 CN 1186492 BR 9604870 HU 9801602 NZ 304886 SK 133297 JP 11501049 BG 101934	23.10.1996 03.12.1997 21.01.1998 10.10.1996 02.02.1998 18.03.1998 01.07.1998 26.05.1998 30.11.1998 25.11.1998 08.07.1998 26.01.1999 30.04.1999